

Etofenamat 10% vs diklofenak 1%

dr n. biol. Tadeusz T. Frankiewicz¹

dr n. med. Maria Rell-Bakalarska²

¹ TTFarma Consulting w Krakowie

² Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej w Warszawie

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) są kluczowym elementem farmakoterapii bólu, który powstaje w układzie mięśniowo-szkieletowym w przebiegu różnych schorzeń, zarówno ostrych (urazy), jak i przewlekłych (np. choroba zwyrodnieniowa stawów). Szczególne znaczenie w leczeniu bólu w układzie ruchu mają leki stosowane zewnętrznie, które mają podobną skuteczność terapeutyczną jak preparaty doustne przy zdecydowanie mniejszym narażeniu pacjenta na działania niepożądane [1]. Miejscowe NLPZ stosuje się na nieuszkodzoną skórę głównie w postaci żelu, kremu lub sprayu [2]. Skuteczność miejscowych NLPZ zależy od dostatecznie wysokiego stopnia wchłaniania przez skórę oraz kumulacji leku w tkankach docelowych, objętych stanem zapalnym [3].

Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jednak stosunkowo nieliczne stosowane są w postaciach do podania miejscowego. Wynika to z faktu, że substancje te zostały opracowane do podania doustnego, a ich właściwości fizykochemiczne często nie gwarantują zadowalającego poziomu absorpcji skórnej niezbędnego do skutecznego leczenia [4, 5].

Mając świadomość, że warunkiem powodzenia terapii przeciwbólowej jest optymalny dobór leku, w niniejszym opracowaniu zapraszamy na ring dwie substancje czynne z grupy NLPZ bardzo często stosowane w preparatach zewnętrznych

w przypadku bólu w układzie ruchu: etofenamat i diklofenak. W pięciorundowym starciu porównamy ich właściwości istotne dla skutecznego leczenia i postaramy się wyłonić zwyciężcę.

RUNDA 1. WCHŁANIANIE/BIODOSTĘPNOŚĆ

Podczas stosowania miejscowych preparatów zawierających niesteroidowe leki przeciwzapalne, jak zresztą i innych substancji, trzeba brać pod uwagę ich biodostępność. Stopień, w jakim dana substancja wchłania się po podaniu miejscowym, determinowany jest przez warstwę rogową naskórka. Warstwa rogowa zbudowana jest z komórek naskórka, keratynocytów, a warstwa najbardziej zewnętrzna – z korneocytów, które stanowią efekt procesu rogowacenia. Komórki te są martwe, zbudowane wyłącznie z keratyny i pozbawione jądra. Warstwa rogowa naskórka pokryta jest płaszczem lipidowym, który wraz z keratyną reguluje procesy wchłaniania rozmaitych substancji w zależności od ich właściwości fizykochemicznych (wielkość cząsteczki, hydro- i lipofilność). Między poszczególnymi substancjami z grupy NLPZ istnieją duże rozbieżności, jeżeli chodzi o biodostępność substancji czynnej, które z kolei determinują różnice w skuteczności terapeutycznej, jak również w szybkości osiągnięcia efektu działania. Dlatego też przy wyborze danego preparatu miejscowego powinniśmy brać pod uwagę ten istotny parametr farmakokinetyczny. I tak przy stosowaniu miejscowym biodostępność etofenamatu osiągnęła wartość 21%, a w tym samym układzie eksperymentalnym wartość ta dla diklofenaku wyniosła 1–6%, co oznacza, że ilość etofenamatu migrująca w rejon objęty stanem zapalnym jest przeszło trzykrotnie większa [6].

W innych badaniach z zastosowaniem specjalnej błony Start-M z charakterystyką przepuszczalności zbliżoną do ludzkiej skóry zarówno ilość etofenamatu, który przeniknął przez błonę, jak i szybkość przenikania substancji czynnej były trzykrotnie wyższe niż porównywanego preparatu miejscowego zawierającego diklofenak 1%. Zaobserwowana duża zdolność przezskórnej penetracji etofenamatu w porównaniu z diklofenakiem nie wiązała się ze składem preparatu (np. obecnością promotorów przejścia takich jak alkohol izopropylowy czy glikol propylenowy), ponieważ w obydwu porównywanych preparatach obie te substancje zostały zastosowane. Związana jest ona raczej z właściwościami samej substancji czynnej, jaką jest etofenamat, i może wynikać z wyższego stężenia substancji czynnej (10% vs 1%), a także z jej szczególnych właściwości fizykochemicznych, które są implikowane przez specyficzną strukturę alkoholowo-eterowo-estrową nadającą

tej cząsteczce wysoką lipofilność (brak wolnej grupy karboksylowej zwiększającej polarność i wiążąca się z tym hydrofilność cząsteczki) [7].

Wynik: wygrywa etofenamatu 1 : 0

RUNDA 2. SKUTECZNOŚĆ – DZIAŁANIE PRZECIWBÓLOWE

Aktywność przeciwbólowa etofenamatu 10% i diklofenaku 1% w postaci żelu była porównywana w grupie 60 pacjentów, u których w wyniku aktywności sportowej doszło do zwichnięć lub skręceń. Stosowano etofenamatu 2–3 razy dziennie bądź diklofenak 3–4 razy dziennie do momentu, w którym pacjent był wolny od bólu, lub przez co najmniej 7 dni. Oceniano ból samoistny, ból przy ruchu oraz tkliwość w skali od 0 (brak bólu) do 10 (ból nie do zniesienia). W grupie stosującej etofenamatu 10% ból ustąpił lub był zmniejszony u wszystkich pacjentów. Samoistny ból ustąpił u 63,3% pacjentów otrzymujących etofenamatu (w porównaniu z 24,1% pacjentów otrzymujących diklofenak), a jego nasilenie zmniejszyło się u wszystkich pozostałych pacjentów w tej grupie (36,7%). Ból podczas ruchu został wyeliminowany u 43,3% pacjentów stosujących etofenamatu w porównaniu z 20,7% w grupie stosującej diklofenak, a tkliwość zniknęła u 23,3% w porównaniu z 3,5% w grupie stosującej diklofenak. Zatem pod względem efektu analgetycznego etofenamatu 10% okazał się blisko trzykrotnie lepszy niż diklofenak 1% w przypadku bólu samoistnego i indukowanego ruchem, a wielokrotnie silniejszy niż diklofenak w zmniejszaniu bólu przy dotyku [8].

Wynik: wygrywa etofenamatu 1 : 0

RUNDA 3. SKUTECZNOŚĆ – POPRAWA RUCHOMOŚCI STAWÓW

W tej samej grupie pacjentów porównywano wpływ etofenamatu 10% i diklofenaku 1% na powrót czynności ruchowych stawów upośledzonych w wyniku urazów. Wśród stosujących etofenamatu ograniczenia funkcji ustąpiły całkowicie u 46,7% (w porównaniu z 20,7% w przypadku diklofenaku) i częściowo u 53,3% pacjentów, utrata sprawności ruchowej została wyeliminowana u 56,7% pacjentów (w porównaniu z 13,8% w przypadku diklofenaku), a mobilność poprawiła się u pozostałych 43,3%. W opisywanych badaniach wykazano znacznie wyższą, istotną klinicznie skuteczność miejscowo stosowanego etofenamatu 10% w zakresie zarówno poprawy czynności stawów, jak i powrotu ogólnej mobilności w stosunku do diklofenaku 1%. Poprawa ruchomości stawów była skorelowana z szybkim ustępowaniem in-

nych objawów przedmiotowych urazu stawu, takich jak: obrzęk, zaczerwienienie czy wybroczyny. Objawy te ustąpiły całkowicie u 43,3% pacjentów leczonych etofenamatem, a tylko u 13,5% pacjentów z grupy diklofenaku. Efekt leczniczy etofenamatu (żel 10%) w zakresie analizowanych parametrów był 2, a nawet 3 razy lepszy niż efekt diklofenaku 1% [8].

Wynik: wygrywa etofenamata 1 : 0

RUNDA 4. POWSTANIE LEKU – UKIERUNKOWANIE NA CEL

Jak wspomniano we wstępie, znaczną większość poszczególnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych zaprojektowano do podania doustnego. Tak też było w przypadku diklofenaku, który powstał pierwotnie jako lek doustny. Jedną z cech cząsteczki diklofenaku jest obecność wolnej grupy karboksylowej, co wiąże się ze zmiennymi właściwościami lipofilnymi. To z kolei spowodowane jest dysocjacją grupy COOH zależną od pH środowiska i wpływa na penetrację, wchłanianie i dystrybucję substancji czynnej w organizmie. Te właściwości cząsteczki diklofenaku sprawiają, że jego biodostępność w podaniu miejscowym wynosi jedynie ok. 6% [9]. W odróżnieniu od diklofenaku synteza etofenamatu została specjalnie ukierunkowana w taki sposób, aby otrzymać nową substancję, która spełnia wymagania optymalnie przy podaniu miejscowym. Czyli mając odpowiednią skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną, charakteryzowałaby się dobrą penetracją przezskórną, zdolnością kumulacji w tkankach zmienionych zapalnie przy dobrej tolerancji zarówno miejscowej, jak i ogólnoustrojowej. Te unikalne właściwości fizykochemiczne cząsteczki etofenamatu uzyskano dzięki zastosowaniu w trakcie jego syntezy struktury alkoholowo-eterowo-estrowej, która zapewnia wysoką lipofilność, stałą – niezależną od warunków środowiska [10]. Umożliwiło to uzyskanie wysokiej, unikalnej pośród innych NLPZ stosowanych miejscowo biodostępności etofenamatu na poziomie 21%, przeszło trzykrotnie wyższej od tego parametru dla cząsteczki diklofenaku.

Wynik: wygrywa etofenamata 1 : 0

RUNDA 5. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

Stosowane miejscowo NLPZ można uznać za bezpieczne w leczeniu bólu, przy czym nie stwierdzono istotnie częstszych działań niepożądanych w przypadku leczenia miejscowego w porównaniu z placebo. W szczególności miejscowe sto-

sowanie NLPZ jest związane z niską toksycznością dla przewodu pokarmowego i pod tym względem może być korzystniejsze niż doustne stosowanie NLPZ. Zwiększenie częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej obserwowane w przypadku leczenia miejscowego może być specyficzne dla produktu, chociaż bez statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z placebo [11]. Opisująca nadwrażliwość na miejscowe NLPZ najczęściej przybiera postać pokrzywki lub obrzęku naczyniowego i występuje u 0,1–0,3% pacjentów [12]. W badaniu, w którym porównywano diklofenak i etofenamat, nie stwierdzono działań niepożądanych ani w przypadku miejscowo podawanego diklofenaku, ani etofenamatu, co sugeruje podobny poziom bezpieczeństwa obu substancji [8].

Wynik: remis 1 : 1

PODSUMOWANIE

Ból mięśniowo-szkieletowy jest jednym z najczęstszych objawów skłaniających pacjenta do wizyty lekarskiej lub zastosowania leku o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Leczenie powinno rozpoczynać się najszybciej od momentu pojawienia się bólu, co gwarantuje największą efektywność terapii. W wielu przypadkach skutecznym sposobem leczenia, związanym z najmniejszym ryzykiem działań niepożądanych, jest terapia miejscowa lekiem z grupy NLPZ. Jednak najczęściej stosowane preparaty z wielkiej rodziny NLPZ w większości opracowywane były do stosowania ogólnoustrojowego, a ich formy miejscowe charakteryzują się nieoptymalną skutecznością. Wyjątek stanowi etofenamat, który od samego początku był opracowywany z myślą o podawaniu miejscowym. Widać to już na poziomie struktury cząsteczki. Obecność w niej struktury alkoholowo-eterowo-estrowej zapewnia wysoką i stałą lipofilność, która przekłada się na rekordową biodostępność na poziomie 21% (czyli ponad 3 razy większą niż w przypadku diklofenaku). Wysoka biodostępność i wysokie stężenie substancji czynnej przekładają się na szybkie zmniejszenie dolegliwości bólowych i szybszy powrót pacjentów do pełnej sprawności. Co istotne, pomimo wyższego stężenia (10%) etofenamat nie wywołuje dodatkowych działań niepożądanych i ma poziom bezpieczeństwa porównywalny z diklofenakiem o stężeniu 1%, natomiast jest od niego skuteczniejszy.

Wynik: wygrywa etofenamat 5 : 1

PIŚMIENICTWO

1. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med.* 2010; 11: 535-49.
2. Derry S, Moore RA, Gaskell H et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(6): Cd007402.
3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 253-63.
4. Pelster B, Bernard I. Local treatment of acute and chronic rheumatic diseases [Lokaltherapie acuter und chronischer rheumatischer Erkrankungen]. *ZFA.* 1992; 68: 364-7.
5. Barkin RL. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of drug, delivery, and therapeutic outcome. *Am J Ther.* 2015; 22(5): 388-407.
6. Rechziegler H. Perkutane Therapiemittelnicht-steroidalen Antiphlogistika. *Therapiewoche.* 1986; 36: 4674-83.
7. Milanowski B, Wosicka-Frąckowiak H, Główska E et al. Optimization and Evaluation of the In Vitro Permeation Parameters of Topical Products with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs through Strat-M® Membrane. *Pharmaceutics.* 2021; 13(8): 1305. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081305>.
8. Hallmeier B. Efficacy and Tolerability of Etofenamate and Diclofenac in Sports Injuries. *Rheuma.* 1988; 8: 183-6.
9. Marinho ODS, Pereira A. Clinical Efficacy and Safety Profile of Topical Etofenamate in the Treatment of Patients with Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. *Pain Ther.* 2020; 9: 393-410.
10. Boltze KH, Kreisfeld H. On the chemistry of etofenamate, a novel anti-inflammatory agent from the series of N-arylanthranilic acid derivatives [Zur chemie von etofenamat, einem antiphlogistikum aus der klasse der N-arylanthranilsaurederivate]. *Arzneimittelforschung.* 1977; 27: 1300-12.
11. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019; 36(suppl 1): S45-S64.
12. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-Induced Urticaria and Angioedema A Reappraisal of its Clinical Management Dude county. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3(9): 599-607.
13. Fruchtmann R, Krupka U, Pelster B. Inhibition of lipoxxygenase and cyclo-oxygenase pathway in the arachidonic acid metabolism by etofenamatu [Hemmung des lipoxxygenase- und cyclooxygenaseweges im arachidonsäure-metabolismus durch etofenamat]. *Akt Rheumatol.* 1984; 9: 165-73.
14. Indeks leków Medycyny Praktycznej – etofenamat. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=267> (access: 14.12.2022).
15. Indeks leków Medycyny Praktycznej – diklofenak. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=215> (access: 14.12.2022).

Stworzony do leczenia bólu mięśni i stawów

Według najnowszego przeglądu systematycznego z badań klinicznych z 2020 roku

etofenamat w żelu jest bardziej skuteczny w leczeniu bólu niż diklofenak w żelu.¹



Żel oparty na **unikalnej²** substancji **ETOFENAMAT 10%**

¹Silva Marinho OD, Pereira A. Clinical Efficacy and Safety Profile of Topical Etofenamate in the Treatment of Patients with Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. Pain Ther., 2020; 9 (2): 393-410. Dotyczy etofenamatu 10% oraz diklofenaku 1%.

²Mechanizm działania obejmujący hamowanie aktywności cyklooksygenazy, oraz hamowanie aktywności lipooksygenazy (ChPL Difortan).

DIFORTAN. Etofenamat 100 mg/g, żel. **Wskazania do stosowania:** Difortan jest wskazany u dorosłych w miejscowym leczeniu łagodnych lub umiarkowanych bólów mięśni; stłuczeń; bólu pourazowego; łagodnego i umiarkowanego bólu reumatycznego (choroba zwyrodnieniowa stawów/zapalenie stawów); łagodnego i umiarkowanego bólu stawów; miejscowego leczenia zapalenia błony maziowej, (niezakaźnego) zapalenia stawów, zapalenia kaletki, zapalenia ścięgien; umiarkowanego stanu zapalnego pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, czyli pourazowego lub reumatycznego. **Dawkowanie i sposób podawania:** Stosować od trzech do czterech razy na dobę przez 14 dni, przy czym pojedynczą dawkę stanowi pasek żelu o długości od 2,5 do 5 cm. W przypadku dolegliwości reumatycznych, wymagających dłuższego leczenia, należy zmniejszyć liczbę dawek do dwóch lub trzech na dobę. Nie należy stosować dłużej niż przez 14 dni w przypadku urazów tkanek miękkich i (lub) dolegliwości reumatycznych, bądź 21 dni w przypadku bólów stawów, chyba że lekarz zaleci inaczej. W przypadku stosowania produktu bez recepty pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli nie nastąpi poprawa lub jeśli objawy ulegną pogorszeniu po 7 dniach terapii. Znaczące zmniejszenie bólu obserwowano po 3 lub 4 dniach stosowania leku Difortan. Produkt leczniczy należy delikatnie wmasować w skórę, aby ułatwić wchłanianie w dotkniętym schorzeniem obszarze. Należy uważnie obserwować pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, którzy stosują produkt Difortan, ze względu na możliwość przenikania substancji czynnej etofenamatu przez skórę. Stosowanie u dzieci jest przeciwwskazane. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciąża; dzieci; miejsca, w których występuje wyprysk, otwarte rany, wrzody lub urazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Nie należy stosować na błony śluzowe i oczy. Nadwrażliwość ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowej z innymi lekami przeciwzapalnymi. Ryzyko fotoalergii kontaktowej, należy unikać narażenia obszaru leczonego produktem Difortan na działanie promieni słonecznych. Istnieje możliwość przenikania substancji czynnej, etofenamatu, przez skórę, dlatego nie można wykluczyć wystąpienia skutków ogólnoustrojowych. Ryzyko występowania tych skutków zależy między innymi od narażonych powierzchni, ilości nakładanego produktu i czasu narażenia. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Bezpieczeństwo stosowania skórnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych: w związku ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych bardzo rzadko zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niekiedy o skutkach śmiertelnych, między innymi złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka. Ryzyko wystąpienia tych reakcji jest większe na początku leczenia i w większości przypadków pojawiają się one w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu po wystąpieniu pierwszych objawów: wysypki, urazu błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości. **Działania niepożądane:** Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Często: świąd, rumień, miejscowe podrażnienie. Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, fotodermatoza. Bardzo rzadko: pokrzywka, reakcje pęcherzowe (w tym zespół Stevensa-Johnsona), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** US Pharmacia Sp. z o.o., ul. Ziębicka 40; 50-507 Wrocław. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 24340, wydane decyzją Prezesa Urzędu Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Lek dostępny bez recepty (OTC)